

NASKAH PUBLIKASI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG
TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) TERHADAP
KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**



MINAR NUR CAHYANI

NIM I11110014

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK**

2014

HALAMAN PENGESAHAN
NASKAH PUBLIKASI

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG
TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) TERHADAP KADAR
GLUKOSA DARAH TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Tanggung Jawab Yuridis Material Pada

Minar Nur Cahyani
NIM I 11110014

Disetujui Oleh :

Pembimbing I



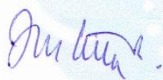
Hj. Sri Wahdaningsih, M.Sc., Apt.
NIP. 19811101 200801 2 011

Pembimbing II



dr. lit Fitrianingrum
NIP. 19820722 200812 2 002

Penguji I

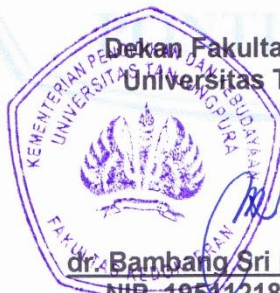


dr. Justina Maria, Sp. PK
NIP. 19551228 198703 2 002

Penguji II



dr. Syarifah Nurul Yanti R. S. A.
NIP. 19860211 201212 2 003



Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura

dr. Bambang Sri Nugroho, Sp. PD
NIP. 19511218 197811 1 001

Pengaruh Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar yang Diinduksi Aloksan

Minar Nur Cahyani¹; Sri Wahdaningsih²; lit Fitrianingrum³

Intisari

Latar Belakang: Temulawak merupakan tanaman tropis Indonesia yang kandungan metabolit sekunder dalam rimpangnya diduga dapat menurunkan kadar glukosa darah. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak temulawak terhadap kadar glukosa darah tikus wistar yang diinduksi aloksan dan dibandingkan dengan metformin. **Metodologi:** Penelitian eksperimental ini menggunakan metode *pretest and posttest control group design*. Temulawak diekstrak dengan pelarut etanol 96% menggunakan metode maserasi. Sebanyak tiga puluh ekor tikus wistar diaklimasi dan diberi diet tinggi protein selama tujuh hari. Tikus dibagi secara acak ke dalam enam kelompok perlakuan, yaitu kontrol normal dan negatif (CMC 0,5%), kontrol positif (metformin 63 mg/kgBB), dosis I (4,375 mg/kgBB), dosis II (8,75 mg/kgBB) dan dosis III (17,5 mg/kgBB). Induksi aloksan dosis 155 mg/kgBB diberikan pada semua kelompok kecuali kontrol normal secara intraperitoneal. Kadar glukosa darah puasa diukur empat kali yaitu sebelum dan setelah induksi aloksan, serta setelah tujuh dan empat belas hari perlakuan menggunakan metode GOD-PAP dengan spektrofotometer. Data dianalisis menggunakan uji *One Way Anova*, dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc LSD*. **Hasil:** Skrining fitokimia menunjukkan ekstrak temulawak mengandung fenol, flavonoid, alkaloid, tanin, triterpenoid dan glikosida. Hasil analisa menunjukkan perbedaan bermakna nilai rerata kadar glukosa darah antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol normal dan positif, serta ketiga dosis ekstrak temulawak ($p < 0,05$) setelah tujuh dan empat belas hari perlakuan. **Kesimpulan:** Ketiga dosis ekstrak temulawak dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih wistar yang diinduksi aloksan. Ekstrak temulawak pada dosis III (17,5 mg/kgBB) sama efektifnya dengan metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Kata kunci: ekstrak temulawak, *Curcuma xanthorrhiza* Roxb., aloksan, kadar glukosa darah

- 1) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat.
- 2) Bagian Biologi Farmasi, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat.
- 3) Bagian Farmakologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat.

The Effect of Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) Extract on Blood Glucose Levels of Alloxan Induced Wistar Rats

Minar Nur Cahyani¹; Sri Wahdaningsih²; lit Fitrianingrum³

Abstract

Background: Temulawak is an Indonesian tropical plant, which phytochemicals of its rhizome potentially can decrease blood glucose levels. **Objective:** This study was aimed to investigate the effect of temulawak extract on blood glucose levels of alloxan induced wistar rats compared with metformin. **Methodology:** This study was an experimental study with pretest and posttest control group design. Temulawak was extracted by maceration with ethanol 96%. Thirty wistar rats were fed a high protein diet for seven days after acclimation. Rats were randomly divided into six groups, those were normal and negatif control (CMC 0,5%), positive control (metformin 63 mg/kgBW), dose I (4,375 mg/kgBW), dose II (8,75 mg/kgBW), and dose III (17,5 mg/kgBW). Alloxan induction was given to all group except normal control at dose 155 mg/kgBW intraperitoneally. Fasting blood glucose levels was measured four times, those were before and after alloxan induction, then after seven dan fourteen days of treatment using GOD-PAP method with spectrophotometer. The results were analyzed by One-Way Anova and continued by LSD Post Hoc test. **Results:** Phytochemical screening showed that temulawak extract contain phenol, flavonoid, alkaloid, tannin, triterpenoid and glycoside. Statistical analysis showed significant difference between mean of blood glucose levels in control negative with normal and positive control, dose I, II and III ($p < 0,05$) after seven and fourteen days of treatment. **Conclusion:** All dose of temulawak extract can decrease blood glucose levels of alloxan induced wistar rats. Dose III of temulawak extract (17,5 mg/kgBB) can decrease blood glucose levels as effective as metformin.

Keywords: temulawak extract, *Curcuma xanthorrhiza* Roxb., alloxan, blood glucose

- 1) Medical School, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Borneo.
- 2) Departement of Biology Pharmacy, Pharmacy School, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Borneo.
- 3) Departement of Pharmacology, Medical School, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Borneo.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu sindrom klinik dengan karakteristik hiperglikemia karena defisiensi insulin, resistensi aksi insulin, atau keduanya. Penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan prevalensi DM di berbagai penjuru dunia. Sebanyak 90 hingga 95% penderita DM di negara maju dan berkembang merupakan DM tipe 2 dengan ciri adanya gangguan sekresi dan aksi insulin yang mengakibatkan terjadinya hiperglikemia¹. Keadaan hiperglikemia pada DM tipe 2 merupakan faktor penyebab utama terjadinya komplikasi kardiovaskular², sehingga pengendalian kadar glukosa darah tetap menjadi fokus utama untuk mencegah terjadinya komplikasi serta meningkatkan kualitas hidup penderitanya.

Pengawasan kadar glukosa darah dan penggunaan agen hipoglikemik merupakan beberapa dari upaya pengendalian kadar glukosa darah. Penggunaan agen hipoglikemik berupa insulin dan obat hipoglikemik oral seringkali diberikan dalam jangka waktu lama pada pasien DM sehingga mengakibatkan biaya dan kemungkinan efek samping yang ditanggung oleh penderita juga cukup besar, oleh karena itu perlu dikembangkan alternatif terapi dengan biaya dan efek samping yang lebih minimal.

Salah satu tanaman asli Indonesia yang mempunyai potensi sebagai anti diabetes adalah temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.). Rimpang temulawak mengandung beberapa metabolit sekunder yang diduga memiliki aktivitas dalam menurunkan kadar glukosa darah yang serupa dengan metformin yaitu menghambat glukoneogenesis di hati dan meningkatkan ambilan glukosa ke jaringan perifer³. Metformin yang termasuk golongan biguanid, saat ini digunakan secara luas sebagai agen farmakoterapi pada DM tipe 2 untuk menurunkan kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipoglikemia⁴.

Uraian tersebut mendasari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang temulawak dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi aloksan dengan variasi dosis pemberian, serta membandingkan efeknya dengan obat hipoglikemik oral, yaitu metformin.

BAHAN DAN METODE

Bahan Tanaman

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rimpang temulawak yang diperoleh dari perkebunan Kantor Ketahanan Pangan dan Penyuluhan Pontianak dan dideterminasi di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura Pontianak.

Bahan Kimia

Pakan standar (Sakura®), rimpang temulawak, aloksan monohidrat (Sigma Aldrich®), alumunium foil, etanol 96% (Merck®), larutan NaCl 0,9%, metformin (Glucophage®), CMC (Merck®), pereaksi Mayer, pereaksi Dragendroff, pereaksi Wagner, HCl (Merck®), CH₃COOH glacial (Merck®), serbuk Mg (Merck®), H₂SO₄ (Merck®), pereaksi molish, FeCl₃ 5%, FeCl₃ 1%, akuades, kontrol serum (Elitrol®) dan reagen glukosa GOD-PAP (AIM®).

Alat

Kandang hewan coba, timbangan (Precisa®), spuit (Terumo®), oven (Memmert®), *blender* (Phillips®), ayakan 40 *mesh*, alat-alat gelas

(Pyrex®), tabung maserasi, *rotary evaporator* (Heidolph®), *waterbath* (Mettler®), krusibel, desikator, rak tabung reaksi, penjepit tabung, vial steril, penangas air, mikropipet (Rainin®), *microtube*, tabung reaksi bertutup merah (VacuTube®), pipet hematokrit (Vitrex®), *centrifuger* (Boeco®), spektrofotometer UV-Vis (Minitel®) dan spektrofotometer visibel (Microlab 300®).

Hewan Uji

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar dengan berat badan 150-200 gram, berumur 2-3 bulan, sehat dan tidak terdapat kelainan anatomis yang tampak.

Pembuatan Ekstrak Bahan Uji

Temulawak sebanyak 4,6 kg yang diambil kemudian dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 40°C dan di blender hingga menjadi serbuk simplisia. Simplisia temulawak sebanyak 500 gram kemudian diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan etanol 96% selama 5 kali 24 jam. Ekstrak dikumpulkan dan diuapkan dengan *rotary evaporator* dan *waterbath* hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak yang diperoleh dihitung rendemen dan susut pengeringan, serta kandungan fitokimianya meliputi triterpenoid, steroid, alkaloid, fenol, flavonoid, tanin, glikosida dan saponin.

Pengujian Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Induksi Aloksan

Sebanyak 30 ekor tikus putih dipelihara selama 7 hari agar dapat beradaptasi dengan lingkungan laboratorium. Setelah aklimasi, semua tikus diberi diet tinggi protein selama 7 hari (hari ke-8 hingga 14). Tikus kemudian dibagi secara acak menjadi 6 kelompok dengan 3 kelompok

kontrol (normal, negatif, dan positif), dan 3 kelompok dosis ekstrak uji dimana kelompok kontrol normal (K1) tidak diinduksi aloksan dan diberikan sediaan CMC 0,5% serta lima kelompok lainnya diinduksi aloksan yang terdiri dari kontrol negatif (K2) diberikan sediaan CMC 0,5%, kontrol positif (K3) diberikan suspensi metformin (63 mg/kgBB) dalam CMC 0,5%, serta kelompok dosis I, II, dan III diberikan sediaan suspensi ekstrak temulawak dalam CMC 0,5% dengan dosis berturut-turut 4,375 mg/kgBB, 8,75 mg/kgBB, dan 17,5 mg/kgBB. Tikus diukur kadar glukosa darah puasa awal pada hari ke-15.

Semua kelompok tikus selain kelompok kontrol normal, diinduksi aloksan dengan dosis 155 mg/kgBB yang dilarutkan dalam NaCl dan diinjeksikan secara intraperitoneal pada kuadran kanan bawah regio abdomen tikus. Kadar glukosa darah puasa diukur kembali pada hari ketiga setelah induksi, yaitu hari ke-19. Tikus kemudian diberi perlakuan selama 14 hari dan pengukuran kadar glukosa darah puasa dilakukan tiap 7 hari yaitu pada hari ke-27 dan hari ke-35.

Pada penetapan panjang gelombang yang mempunyai serapan terbesar dengan spektrofotometer UV-Vis, didapatkan panjang gelombang 500 nm mempunyai serapan maksimum pada pembacaan blanko dan standar glukosa dengan absorban sebesar 0,478 diikuti panjang gelombang 546, 578, 405 dan 630 nm dengan absorban berturut-turut sebesar 0,370; 0,232; 0,193 dan 0,093.

Kadar glukosa darah diukur menggunakan metode *Glucose Oxidase-Phenol 4-Aminoantipirin* (GOD-PAP) dengan spektrofotometer visibel pada panjang gelombang 505 nm. Panjang gelombang 505 nm umumnya banyak digunakan dalam pemeriksaan glukosa darah pada laboratorium klinik. Pengukuran dilakukan sebanyak dua kali untuk setiap sampel dan dihitung rata-rata kadar glukosa darahnya. Pengukuran kadar glukosa

darah dilakukan saat sebelum induksi aloksan (awal), setelah induksi aloksan (*pretest*), setelah 7 hari perlakuan (*posttest 1*) dan *posttest 2* (setelah 14 hari perlakuan). Data penelitian yang diperoleh kemudian diolah secara statistik melalui program SPSS 22 for Windows menggunakan uji parametrik *One Way Anova* dan bila ada perbedaan rata-rata yang bermakna dilanjutkan *Post hoc test* menggunakan analisa LSD dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik dan Kandungan Fitokimia Ekstrak Temulawak

Ekstrak kental temulawak berwarna coklat kekuningan dengan perhitungan rendemen sebesar 17,51% dan susut pengeringan sebesar 12,27% (tabel 1).

Tabel 1. Hasil Pembuatan Ekstrak Temulawak

Berat simplisa	500 gram
Banyak maserat	2 liter
Berat ekstrak	87,56 gram
Warna ekstrak	Coklat kekuningan
Rendemen	17,51%
Susut pengeringan	12,27%

(Data Primer, 2014)

Pada pengujian skrining fitokimia, ekstrak etanol temulawak mengandung triterpenoid, alkaloid, fenol, flavonoid, tanin dan glikosida (tabel 2).

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Temulawak

No.	Pemeriksaan	Pereaksi	Hasil	Keterangan
1.	Triterpenoid	Lieberman-Bourchard	+	Terbentuk warna merah kecoklatan
2.	Steroid	Lieberman-Bourchard	-	Tidak terbentuk warna hijau
3.	Alkaloid	Mayer	-	Tidak terbentuk endapan putih
		Dragendroff	+	Terbentuk endapan merah kecoklatan
		Wagner	+	Terbentuk endapan coklat
4.	Fenol	FeCl ₃ 1%	+	Terbentuk warna hijau tua kehitaman
5.	Flavonoid	Mg, HCl	+	Terbentuk warna jingga kekuningan
6.	Tanin	FeCl ₃ 5%	+	Terbentuk warna hijau tua kehitaman
		Gelatin 10%	+	Terbentuk endapan
7.	Glikosida	Molish, H ₂ SO ₄	+	Terbentuk cincin ungu
8.	Saponin	Akuades	-	Tidak terbentuk busa

Keterangan : (+) = Positif
(-) = Negatif

(Data Primer, 2014)

Aklisasi dan Persiapan Hewan Coba

Hewan coba diaklimasi selama 7 hari agar hewan coba terbiasa dengan lingkungan laboratorium. Hewan coba yang digunakan berusia 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram. Pada usia ini hewan coba dikatakan dewasa dimana seluruh jaringan dan organ tubuh telah matang dan berat badan 150-200 gram merupakan berat ideal untuk usia dewasa pada hewan coba tikus.

Pemberian protein tinggi diberikan pada hewan coba setelah aklimasi yaitu pada hari ke-8 hingga 14. Hasil uji pendahuluan menunjukkan pemberian protein tinggi berupa pakan standar dan putih telur yang

mengandung kira-kira sebanyak 30 hingga 32% protein dapat mengurangi keparahan hiperglikemi dan mereduksi kematian hewan coba⁷. Perlakuan hewan coba dilakukan setelah tikus diaklimasi dan diberi pakan tinggi protein. Hewan coba tidak mengalami kelainan anatomis dan berat badannya berkisar 150-200 gram. Hewan coba tampak sehat dilihat dari tampilan umum yaitu tidak terdapat rambut rontok, kekusaman rambut dan sekret mata, sehingga hewan coba telah memenuhi kriteria inklusi dan dapat diberi perlakuan.

Pengambilan Serum dan Pengukuran Kadar Glukosa Darah

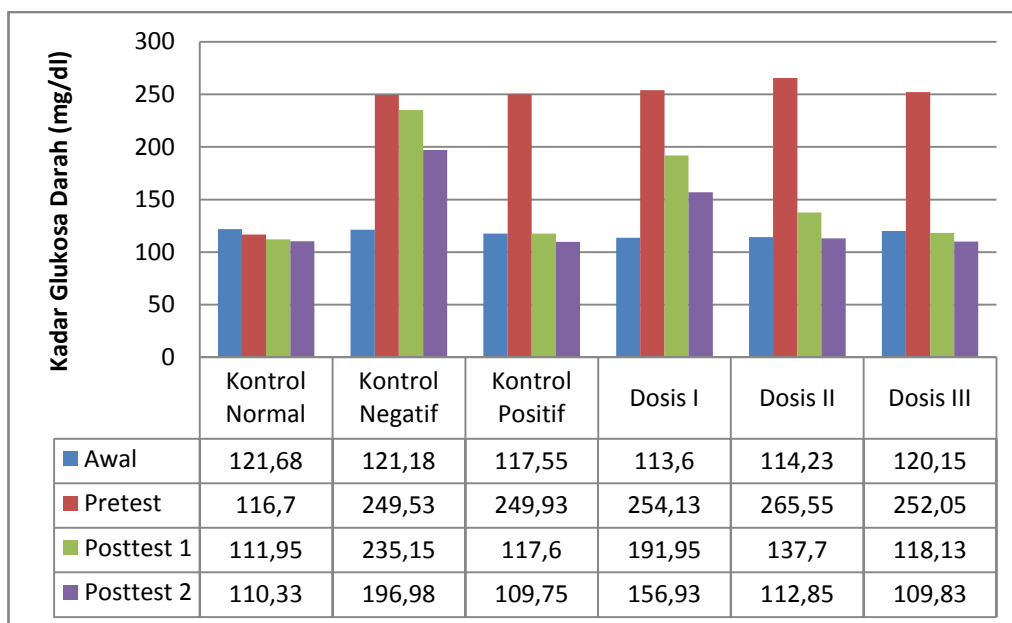
Darah tikus diambil dari sinus retroorbita menggunakan pipet hematokrit setelah sebelumnya tikus dianastesi dengan kloroform dalam wadah tertutup rapat. Situs pengambilan darah ini dipilih karena kemudahan akses dibandingkan vena lateral ekor. Volume darah yang diambil secara retroorbita lebih banyak dan biasa digunakan pada pengambilan darah berulang⁵. Tikus dianastesi selama pengambilan darah untuk meminimalisir nyeri yang ditimbulkan saat tindakan dilakukan.

Darah sebanyak 0,5 ml ditampung dalam microtube steril dan dibiarkan membeku selama setengah hingga satu jam agar terbentuk serum. Sampel kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm dalam waktu 10 menit untuk memisahkan serum dengan bekuan sel darah. Serum yang terbentuk segera dipisahkan dari sel darah untuk mencegah terjadinya glikolisis yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah diukur pada 4 waktu berbeda dengan spektrofotometer. Akurasi dan presisi spektrofotometer lebih baik dibandingkan alat ukur glukosa darah lain seperti glukometer⁶.

Pengujian Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah awal diukur untuk memastikan kadar glukosa darah berada dalam rentang normal sebelum induksi aloksan. Kadar glukosa darah puasa normal pada tikus berada pada rentang 50-135 mg/dl⁸. Hewan coba dipuasakan selama 8-12 jam sebelum setiap pengambilan darah untuk menjaga kadar glukosa darah dari peningkatan akibat asupan makanan. Sebagai pengganti cairan selama puasa, tikus diberi minum *ad libitum*.

Pada saat pengukuran kadar glukosa darah awal didapatkan rerata kadar glukosa darah tidak berbeda bermakna pada masing-masing kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (Gambar 1) dan berada dalam rentang normal. Hal ini menunjukkan fungsi pengaturan kadar glukosa darah, termasuk pankreas masih dalam keadaan baik.



Gambar 1. Rerata Kadar Glukosa Darah Awal, *Pretest*, *Posttest 1* dan *Posttest 2* pada semua kelompok perlakuan

Dosis aloksan yang digunakan adalah 155 mg/kg BB, berdasarkan dari hasil uji pendahuluan dimana aloksan dosis tersebut dapat meningkatkan kadar glukosa darah di atas 200 mg/dl. Aloksan diinjeksikan secara intraperitoneal pada tikus yang telah dipuasakan 8-12 jam. Dosis aloksan intraperitoneal dua hingga tiga kali lebih besar daripada dosis intravena.

Aloksan menyebabkan keadaan hiperglikemia stabil pada 24 sampai 48 jam setelah induksi. Pada hari ketiga setelah induksi aloksan (*pretest*), kadar glukosa darah tikus kontrol negatif, kontrol positif serta perlakuan dosis I, II dan III ekstrak temulawak mengalami peningkatan kadar glukosa darah di atas 200 mg/dl (gambar 1) dan dapat dikatakan diabetes. Hal ini dikarenakan mekanisme kerja aloksan dalam merusak sel beta pankreas melalui pembentukan radikal oksidatif dan mengganggu sekresi insulin oleh stimulasi glukosa melalui inaktivasi heksokinase, akibatnya sel beta pankreas tidak dapat mensekresi insulin secara adekuat dan kadar glukosa darah meningkat.

Pemberian sediaan CMC 0,5%, ekstrak dan metformin diberikan secara oral menggunakan sonde, dengan jumlah total volume cairan yang diberikan disesuaikan dengan berat badan tiap tikus. Waktu pemberian sediaan CMC 0,5% dan ekstrak disesuaikan dengan pemberian metformin yaitu dua jam setelah makan sehingga dapat dibandingkan efeknya terhadap glukosa darah pada waktu pemberian yang sama.

Pada pengukuran kadar glukosa darah setelah 7 dan 14 hari perlakuan (*posttest 1 dan 2*) kontrol negatif memiliki kadar glukosa paling tinggi dan menunjukkan rerata berbeda bermakna diantara kelompok lainnya (Gambar 1). Kadar glukosa darah kontrol negatif pada *posttest 1* tidak berbeda bermakna dengan *pretest* dengan kadar glukosa di atas 200 mg/dl. Namun pada *posttest 2* kadar glukosa menurun secara bermakna dibanding *pretest* hingga dibawah 200 mg/dl dan tikus dikatakan

hiperglikemi. Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan Sutjiatmo *et al.* dimana rerata kadar glukosa darah kontrol negatif pada mencit yang diinduksi aloksan, menunjukkan penurunan pada hari ketujuh dan keempat belas⁹. Aloksan bersifat reversibel dalam mengakibatkan kerusakan pada pankreas. Penurunan kadar glukosa darah ini diperkirakan karena adanya regenerasi sel beta pankreas. Hal ini diperkuat penelitian Bunnag *et al.* yang menunjukkan mulai terjadinya peningkatan jumlah sel beta pankreas mencit setelah dua minggu diinduksi aloksan¹⁰. Keadaan sel beta pankreas yang membaik dapat kembali menjalankan fungsi sekresi insulin sehingga kadar glukosa berkurang dalam darah.

Kontrol positif yang diberikan sediaan metformin menunjukkan penurunan kadar glukosa darah dan tidak berbeda bermakna dengan kontrol normal setelah 7 dan 14 hari perlakuan. Hal ini menunjukkan metformin telah bekerja dalam menurunkan glukosa darah dengan menghambat glukoneogenesis dan meningkatkan ambilan glukosa ke jaringan tanpa menimbulkan efek hipoglikemi.

Pada kelompok ekstrak temulawak dosis I, II dan III terjadi penurunan kadar glukosa darah secara bermakna dibandingkan kontrol negatif setelah 7 dan 14 hari perlakuan (*posstest 1* dan *2*), namun pada dosis I kadar glukosa darah tidak kembali ke rentang normal setelah 14 hari perlakuan dan tikus masih dalam keadaan hiperglikemi. Pada kelompok dosis II, rerata kadar glukosa darah tidak berbeda bermakna secara statistik dengan kontrol negatif dan positif pada *posttest 1* dan *2*. Namun rerata kadar glukosa pada *posttest 1* belum mencapai rentang normal dan tikus masih dikatakan hiperglikemi. Pada *posttest 2* kadar glukosa darah dosis II ini sudah berada dalam rentang normal. Pada kelompok dosis III, kadar glukosa darah pada *posttest 1* dan *2* tidak berbeda bermakna secara statistik dengan kontrol normal dan positif, serta rerata kadar

glukosa darah pada dua waktu pengukuran tersebut sudah berada dalam rentang normal.

Ketiga dosis ekstrak temulawak tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah setelah 7 dan 14 hari perlakuan, dimungkinkan karena beberapa metabolit sekunder yang tersari dalam ekstrak temulawak dapat bekerja secara sinergis dalam menurunkan kadar glukosa darah. Metabolit sekunder yang diperkirakan bekerja menurunkan kadar glukosa darah dalam ekstrak tersebut antara lain flavonoid, fenol, alkaloid, triterpenoid, tanin dan glikosida.

Pada diabetes terjadi kerusakan sel beta pankreas akibat stres oksidatif sehingga sekresi insulin terganggu, keadaan ini dapat diperbaiki dengan adanya fenol dalam ekstrak temulawak yang mempunyai aktivitas antioksidan. Golongan fenol khususnya kurkumin dapat menghambat glukoneogenesis di hati³. Flavonoid seperti pada penelitian Stefek, diperkirakan dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan menghambat pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS)¹¹. Kuersetin merupakan salah satu jenis flavonoid terbanyak dalam rimpang temulawak yang diduga dapat meningkatkan penggunaan glukosa oleh jaringan otot¹².

Triterpenoid dapat mengurangi resistensi insulin pada DM tipe 2 dengan meningkatkan ambilan glukosa ke otot dan lemak¹³. Alkaloid diduga dapat menjaga peningkatan kadar glukosa darah dengan menghambat penyerapan glukosa di saluran pencernaan¹⁴. Glikosida berperan dalam menurunkan glukosa darah dengan meningkatkan ambilan glukosa ke otot¹⁵. Tanin diduga dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan ambilan glukosa oleh sel lemak¹⁶.

Ketiga dosis ekstrak temulawak pada penelitian ini yaitu 4,375 mg/kgBB; 8,75 mg/kgBB dan 17,5 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah dimana dosis III terbukti sama efektifnya dengan metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah hingga ke rentang kadar glukosa darah normal pada hari ke-7 dan ke-14 perlakuan dibandingkan dosis I dan II.

KESIMPULAN

Dosis III ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) yaitu 17,5 mg/kgBB memberikan hasil terbaik dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan hingga ke dalam rentang normal sama efektifnya dengan metformin.

Dengan mempertimbangkan hasil penelitian ini, disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian efek temulawak dengan metode penyarian selain ekstraksi, seperti fraksinasi atau isolasi. Selain itu perlu dilakukannya uji toksisitas untuk mengetahui keamanan ekstrak etanol temulawak dalam menurunkan kadar glukosa darah dan menilai efek penurunan kadar glukosa darah dengan indikator lain seperti histopatologi pankreas.

DAFTAR PUSTAKA

1. ADA (American Diabetes Association), Diagnosis and Classification Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 2008, 31(1):55-60.
2. Ahmed K.A., Muniandy S., Ismail I.S., Type 2 Diabetes and Vascular Complications: A Pathophysiologic View, *Biomedical Research*, 2010, 21(2):147-55.
3. Kim, T., Davis J., Zhang A.J., He X., Mathews A.T., Curcumin Activates AMPK and Supresses Gluconeogenic Gene Expression in Hepatoma

- Cells, *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2009, 388:377-82.
4. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care*, 2013, 36(1):17-22.
 5. Diehl, K.H., Hull R., Morton D., Pfister R., Rabemampianina Y., Smith D., Vidal J.M., Vorstenbosch C., A Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood, Including Routes and Volumes, *J. Appl. Toxicol.*, 2001, (21):15-23.
 6. Ginsberg, B.H., Factor Affecting Blood Glucose Monitoring: Sources of Errors in Measurement, *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2009, 3(4):903-13.
 7. Eizirik, D.L., Migliorini R.H., Reduced Diabetogenic Effect of Streptozotocin in Rats Previously Adapted to a High-Protein, Carbohydrate-free Diet, *Diabetes*, 1984, 33:383-8.
 8. Delaney, Cathy A. Johnson, *Exotic Companion Medicine Handbook For Veterinarians*, USA: Zoological Education Network, 2008, 98 p.
 9. Sutjiatmo A.B., Sukandar, E.Y., Ratnawati Y., Kusmaningati S., Wulandari A., Narvikasari S., Efek Antidiabetes Herba Ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) pada Mencit Diabetes dengan Induksi Aloksan, *Jurnal Farmasi Indonesia*, 2011, 5(4):166 -71.
 10. Bunnag S.C., Warner N.E., Bunnag S., Effect of Alloxan on The Mouse Pancreas During and After Recovery from Diabetes, *Diabetes*, 1967, 16(2):83-9.
 11. Stefek, M., Natural Flavonoids as Potentials Multifunctional Agents in Prevention of Diabetic Cataract, *Interdiscip Toxicol*, 2011, 4(2):72-8.
 12. Eid, H.M., Martineau L.C., Saleem A., Muhammad A., Vallerand D., Andaloussi A.B., Nistor L., Afshar A., Arnason J.T., Haddad P.S., Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhancement of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of the antidiabetic medicinal plant *Vaccinium vitis-idaea*, *Mol. Nutr. Food Res.*, 2010, 54:991–1003.

13. Jung S.H., Yun J., Shim E.K., Choi S.Y., Jin J.L., Yun H.S., Lee J.R.,
Insulin-mimetic and insulin-sensitizing activities of a pentacyclic
triterpenoid insulin receptor activator, *Biochem. J.*, 2007, 403:243–50.
14. Jung M., Park M., Lee H.C., Kang Y.H., Kang E.S., Kim S.K.,
Antidiabetic Agents from Medicinal Plants, *Current Medicinal
Chemistry*, 2006, 13:1203-18.
15. Anand S., Muthusamy V.S., Sujatha S., Sangeetha K.N., Raja R.B.,
Sudhagar S., Devi P.N., Lakshmi B.S., Aloe emodin glycosides
stimulates glucose transport and glycogen storage through PI3K
dependent mechanism in L6 myotubes and inhibits adipocyte
differentiation in 3T3L1 adipocytes, *Federation of European
Biochemical Societies*, 2010, 584:3170-8.
16. Liu X., Kim J.K., Li Y., Li J., Liu F., Chen X., Tannin Acid Stimulates
Glucose Transport and Inhibits Adipocyte Differentiation in 3T3-L1
Cells, *J. Nutr.*, 2005, 135:165-71.